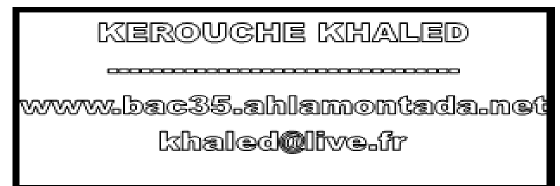
Introduction

Le cytosquelette intervient, par son interaction avec les molécules d'adhérence, la forme de la cellule et les divers mouvements cellulaires et intracellulaires dans la défense de la cellule contre les agressions mécaniques. Le cytosquelette est un réseau complexe de filaments et tubules protéiques qui s'étend dans tout le cytoplasme. Contrairement au squelette osseux qui est rigide, le cytosquelette cellulaire est une structure très dynamique qui se réorganise continuellement au cours des différents événements cellulaires (migration, division, etc.) Tous les éléments du cytosquelette sont des structures protéiques allongées résultant de la polymérisation d'éléments monomériques.

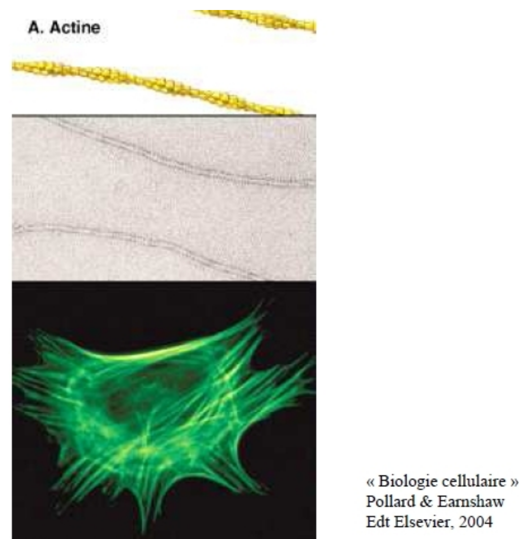
Trois types principaux de structures protéiques constituent le cytosquelette :

1. les microfilaments **(filaments d'actine**),
2. les **filaments dits intermédiaires** et
3. les **microtubules**.



L'actine

Dans de nombreuses cellules animales c'est la protéine la plus abondante (5% au moins de la masse protéique totale). Les filaments d'actine forment des structures dynamiques rendues plus au moins stables par des protéines associées. Par exemple les formes stabilisées se rencontrent dans les microvillosités et les cellules musculaires. L'actine, codée par six gènes au moins, est une protéine liée à l'ATP, ayant un pôle plus et un pôle moins, et d'un poids moléculaire d'environ 43 kDa.



« Biologie cellulaire »
Pollard & Earnshaw
Edt Elsevier, 2004

On distingue trois classes :

1. α-actine que l'on trouve dans les cellules musculaires (aussi bien striées que lisses),
2. β-actine (quatre formes) et

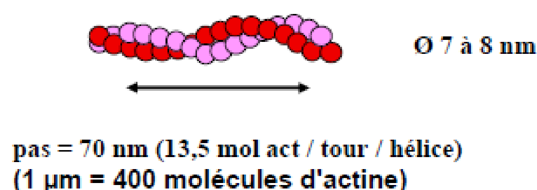
3. γ-actine.

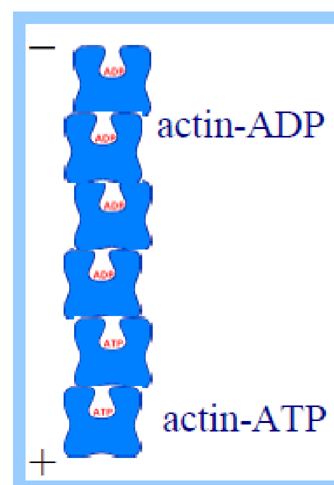
Ces deux dernières classes se trouvent dans les cellules non musculaires. La diversité moléculaire entre les six types d'actine est très faible puisqu'on relève plus de 90 % d'identité dans leur séquence d'acides aminés. La partie variable concerne les 30 acides aminés du coté amino-terminal (sur un total de 375 résidus).

Des protéines dites de liaison qui, comme on le verra ci-dessous, jouent un rôle important dans la polymérisation et la stabilisation des filaments d'actine, peuvent aussi permettre de coupler les filaments entre eux et d'engendrer le mouvement (voir interaction avec la myosine-II).

La polymérisation de l'actine

L'actine se polymérise (en présence d'ATP) en une hélice serrée de 5-9 nm de diamètre formant un filament flexible et polaire. Lorsque l'on solubilise l'actine en présence de KCl, ATP, Mg^{2+} et d'un catalyseur tel que le complexe ARP2/3 qui permet de fixer les premiers monomères (amorce), elle forme spontanément des polymères (filament d'actine ou actine-F). La croissance du filament est très rapide (1000 actines/s) au pôle plus et très lente, voire absente, au pôle moins. Après la polymérisation, une hydrolyse aléatoire de l'ATP a lieu, le phosphate (Pi) est libéré et l'ADP qui en résulte reste piégé dans le polymère. Les molécules d'actine liées à l'ADP ont tendance à se détacher du polymère aux extrémités des filaments. Les monomères d'actine ainsi libérés doivent être rechargés en ATP avant de rejoindre le filament.





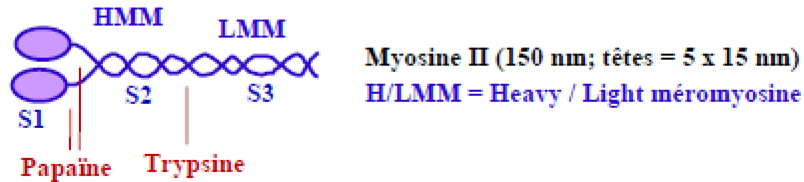
• actines cytoplasmiques ubiquitaires β et γ
• actines musculaires α

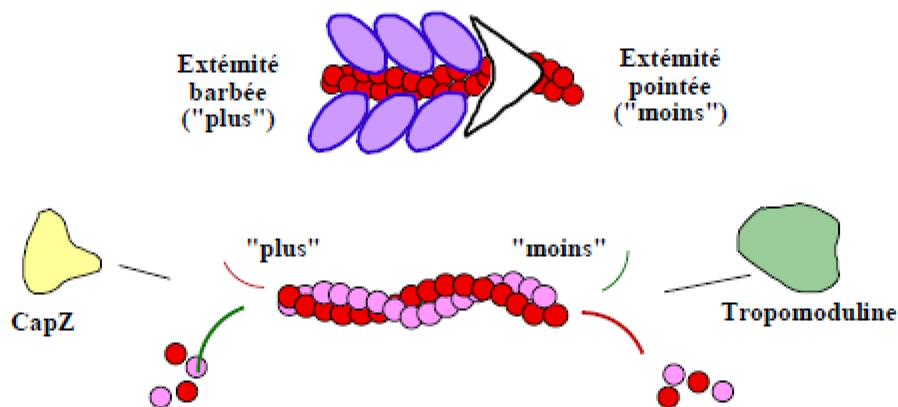
KEROUCHE KHALED
----
www.bac35.ahlamontada.net
khaled@live.fr

Les microfilaments

Structure & polarité

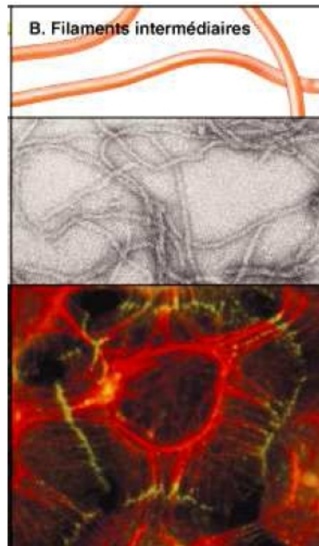
Polarité du MF : mise en évidence par
- "décoration" en têtes de flèches par des myosines
- fixation de protéines de coiffe (capping)





Les filaments intermédiaires sont des polymères protéiques résistants et durables de 10 nm de diamètre, présents dans le cytoplasme de la plupart des cellules. Ils sont appelés intermédiaires car leur diamètre apparent est compris entre celui des filaments d'actine (microfilaments) et celui des microtubules. Dans la plupart des cellules un réseau extensif de filaments intermédiaires entoure le noyau et s'étend jusqu'à la périphérie cellulaire. Ils sont également reliés aux desmosomes et hémi-desmosomes

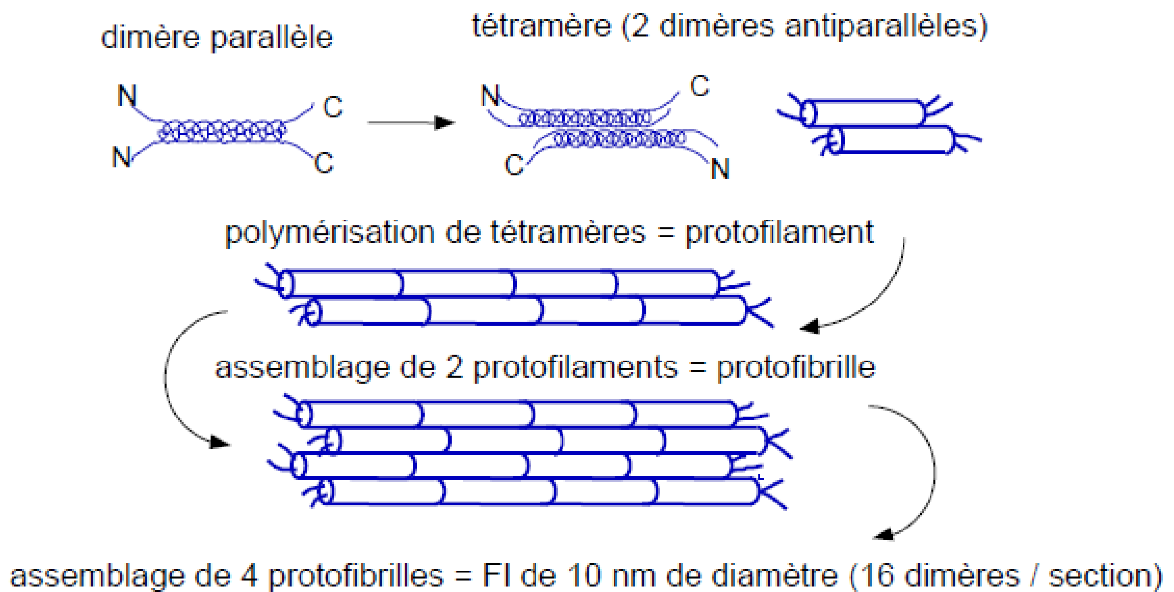
La polymérisation des filaments intermédiaires



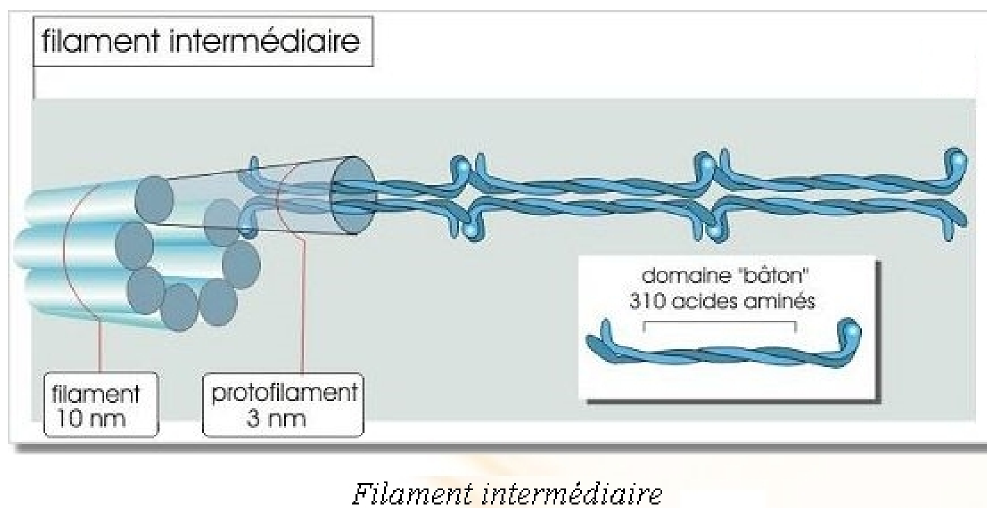


« Biologie cellulaire »
Pollard & Earnshaw
Edt Elsevier, 2004

Contrairement à l'actine et à la tubuline, qui sont des protéines globulaires, les divers types de protéines qui constituent les filaments intermédiaires sont des molécules fibreuses très allongées. Leur séquence en acides aminés favorise la formation de dimères superenroulés (figure 17 ci-dessous). Au cours de l'étape d'assemblage, deux des dimères superenroulés s'associent de manière antiparallèle pour former une sous-unité tétramérique. C'est un protofilament (3 nm de diamètre). Les tétramères s'ajoutent à un filament intermédiaire en cours d'élongation et 8 protofilaments forment le filament intermédiaire de 10 nm de diamètre. Les composants des filaments intermédiaires se trouvent rarement dans leur état libre (monomère). Ils ont toujours tendance à rejoindre un filament en polymérisation. Cependant, l'assemblage ou au contraire la dissociation du filament peut s'effectuer mais il s'agit toujours d'un processus lent (plusieurs minutes alors que pour ce qui concerne l'actine et la tubuline, seules quelques secondes sont nécessaires).



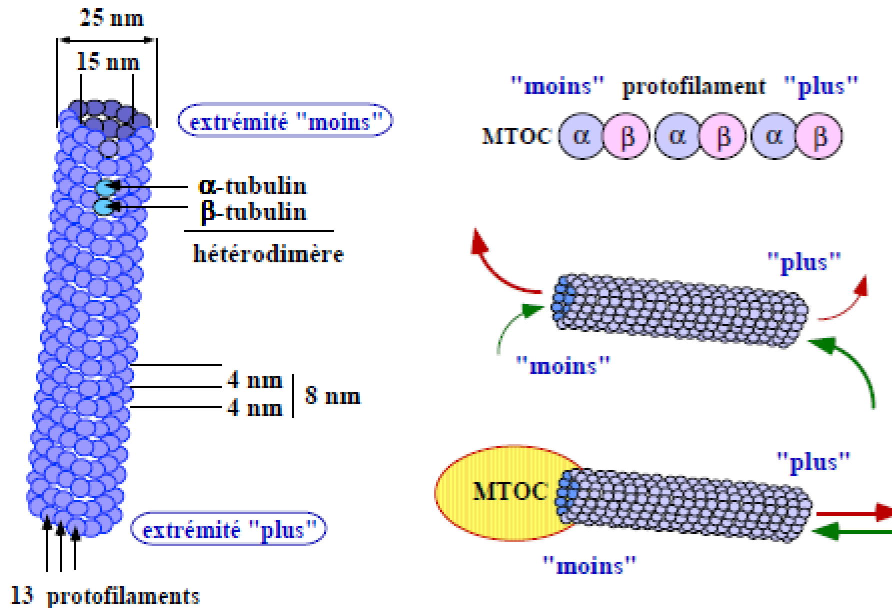
<u>Schéma de polymérisation des filaments intermédiaires</u>



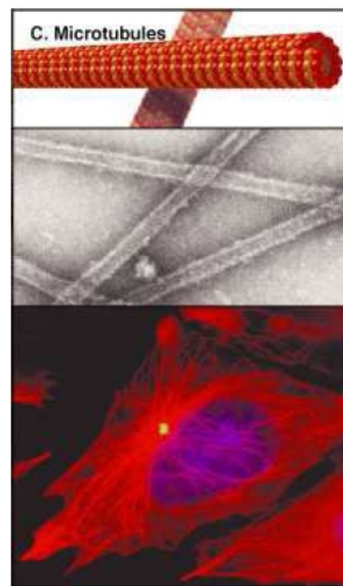
Filament intermédiaire

Les microtubules

Les microtubules



Les microtubules sont très présents dans les cellules eucaryotes et particulièrement abondants dans les cellules nerveuses dans lesquelles ils représentent 10-20% des protéines totales . Les microtubules sont des polymères cylindriques, creux et rigides (comme un tube).

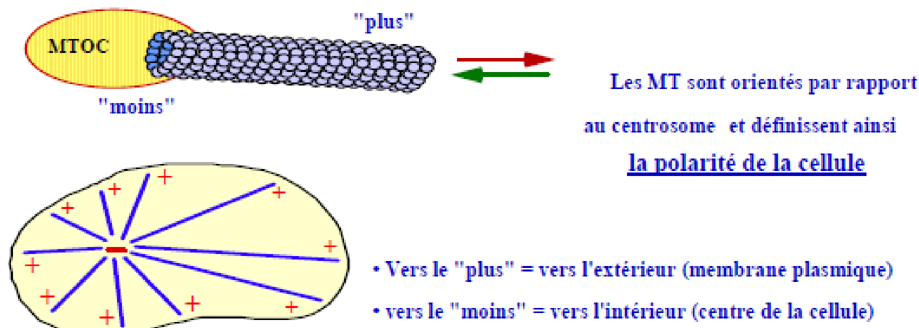


« Biologie cellulaire »
Pollard & Earnshaw
Edt Elsevier, 2004

Ils sont constitués de dimères de tubuline, protéine globulaire de 52 kDa. Chaque dimère résulte de l'association d' α et β -tubuline. Il existe également des γ, δ tubulines que l'on ne trouve pas dans les microtubules mais dans les structures **centriolaires**. Les α et β tubulines lient le GTP ; le GTP de l' α -tubuline est enfoui à

l'intérieur et donc non échangeable ; alors que le GTP de β-tubuline est exposé en surface et échangeable.

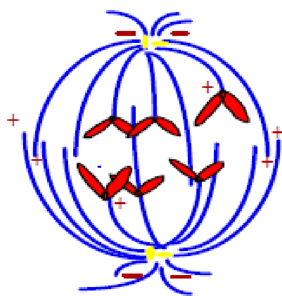
Polarité des microtubules



Les MT sont orientés par rapport au centrosome et définissent ainsi **la polarité de la cellule**

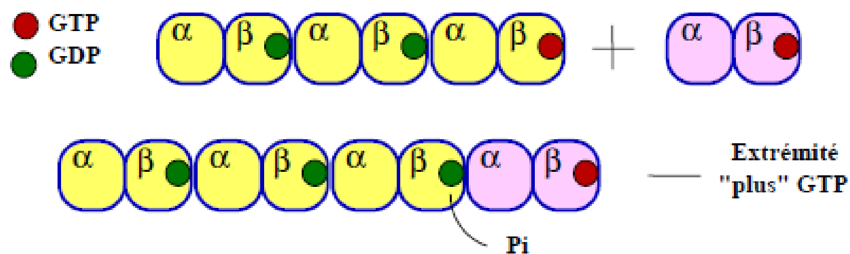
- Vers le "plus" = vers l'extérieur (membrane plasmique)
- vers le "moins" = vers l'intérieur (centre de la cellule)

MT = déterminants de la polarité - acteurs = moteurs moléculaires des MT

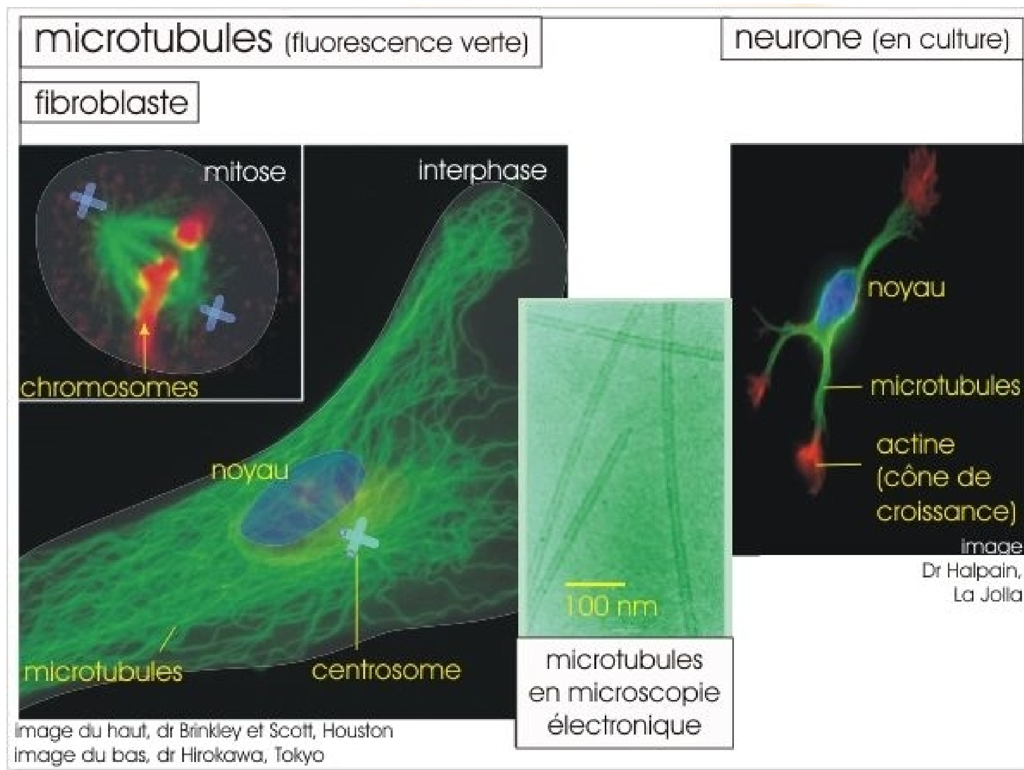


En mitose, la cellule a besoin de deux centres de symétrie pour répartir en deux lots ses chromosomes. Après duplication du centrosome, les 2 MTOC forment les 2 pôles de la cellule, réunis par le fuseau mitotique.

Les polarités des MT par rapport aux centrosomes sont respectées.



KEROUCHE KHALED
----
www.bac35.ahlamontada.net
khaled@live.fr



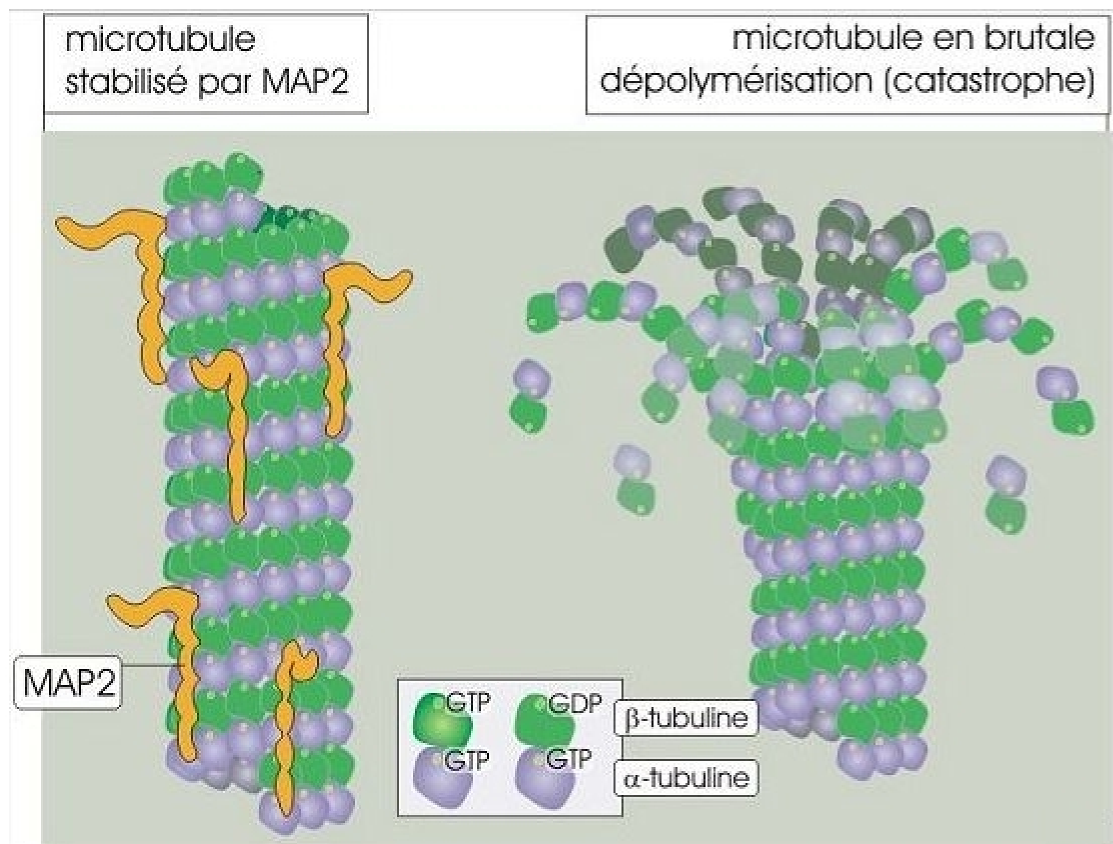
Microtubules dans les fibroblastes et les neurones en culture

Stabilisation des microtubules

Dans des préparations microtubulaires in vitro, lorsque les dimères se détachent, ils le font en masse, phénomène qualifié de « catastrophe ». Cette rapide dissociation peut s'arrêter spontanément, sans qu'on en connaisse la raison. Si cet arrêt ne survient pas, le microtubule se désagrège complètement (figure ci-dessous).

Les cellules peuvent modifier cette instabilité dynamique par des protéines qui s'associent aux microtubules sur toute leur longueur : les "microtubule-associated proteins » MAP2 (200 kDa), MAP4 (135 kDa) ou la protéine Tau (45 kDa). On estime que la présence de ces protéines réduit 50 fois la probabilité de déclenchement d'une brutale dissociation (catastrophe)

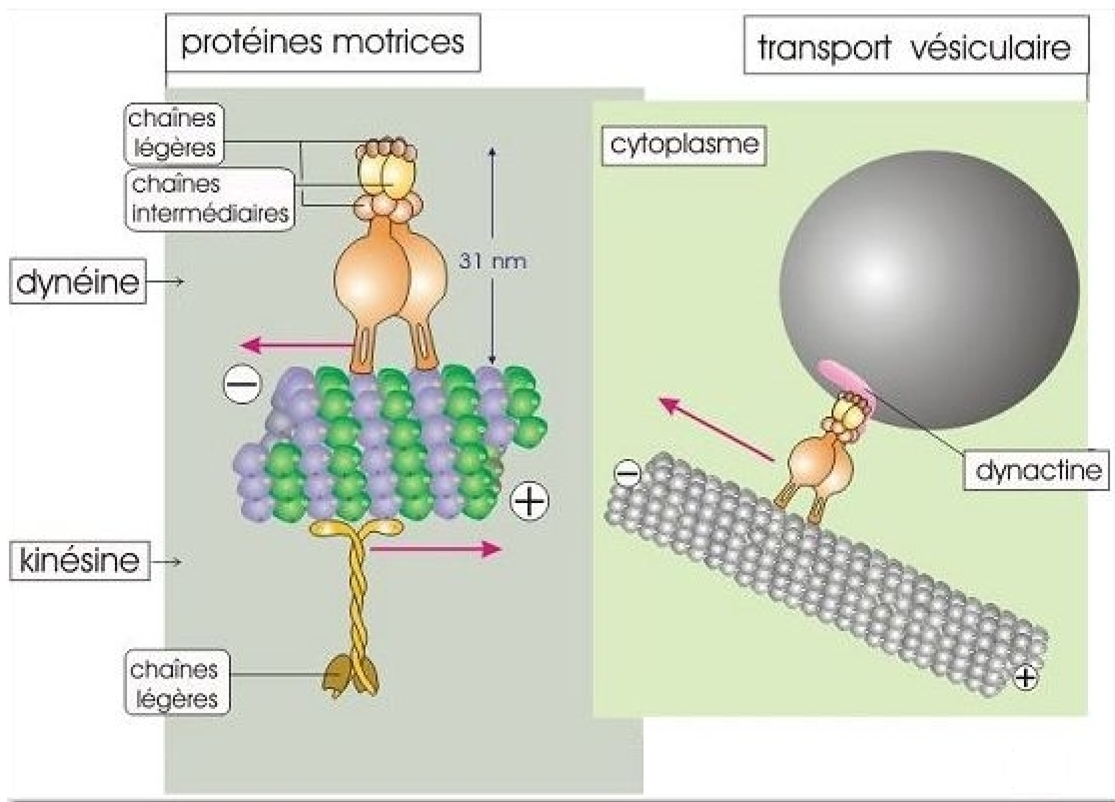
KEROUCHE KHALED
----
www.bac35.ahlamontada.net
khaled@live.fr



Protéines motrices interagissant avec les microtubules

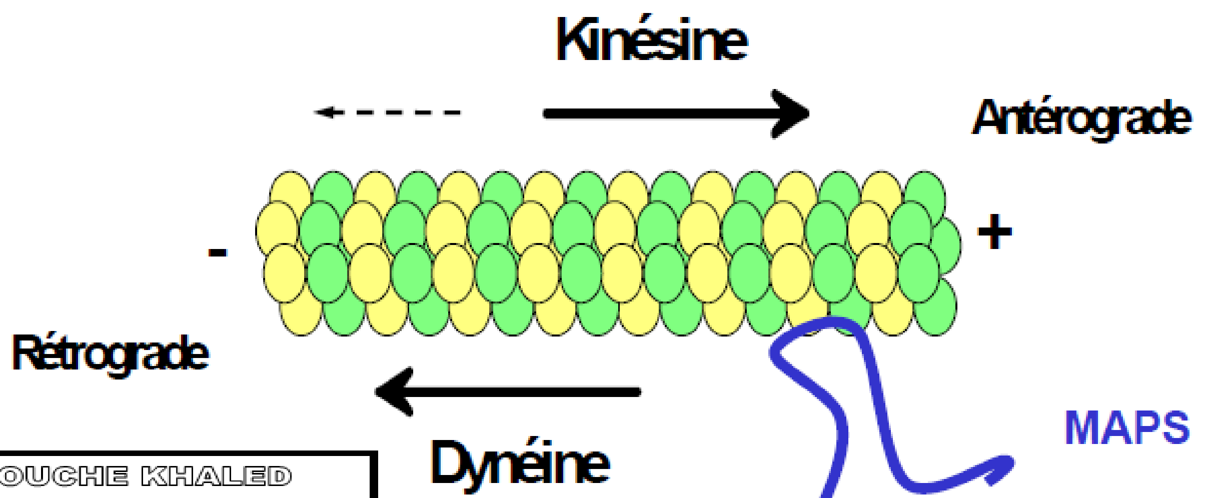
De même que la myosine-II interagit avec l'actine pour engendrer le mouvement, deux familles de protéines « motrices » interagissent avec les microtubules. Ce sont les kinésines (130 kDa) qui se déplacent vers l'extrémité plus du microtubule et les dynéines (540 kDa), qui se déplacent vers l'extrémité moins (en direction du centrosome) (figure ci-dessous). Ces protéines motrices sont toujours associées à d'autres protéines. La kinésine est associée à une chaîne protéique légère (de 64 kDa) qui lui permet de fixer les organites cellulaires à transporter . Comme la myosine-II, les protéines motrices utilisent l'énergie dérivée de cycles répétés d'hydrolyse de l'ATP pour se déplacer le long du microtubule.

KEROUCHE KHALED
----
www.bac35.ahlamontada.net
khaled@live.fr



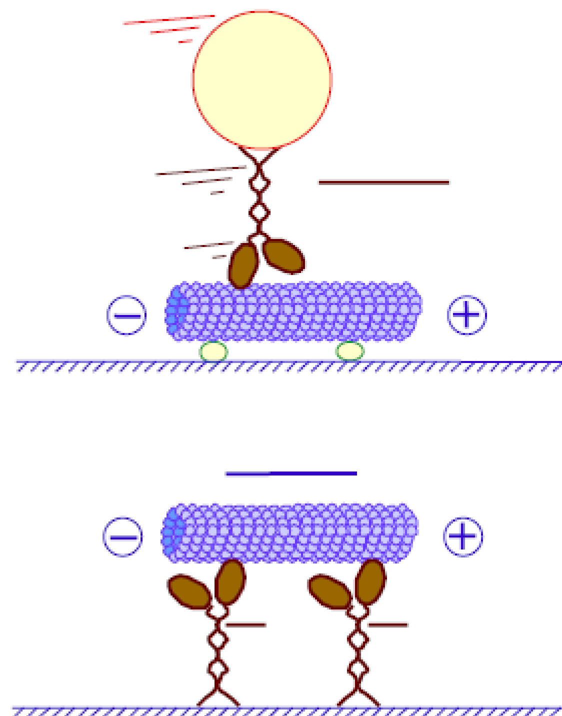
Protéines motrices interagissant avec les microtubules

Les kinésines sont des homodimères dans lesquels les deux molécules sont enroulées côté queue, laissant libre leurs têtes (domaine moteur) Ces dimères se déplacent à la surface du microtubule (en se fixant uniquement à la β-tubuline) comme on marche sur les pierres d'un passage à gué : les deux têtes de kinésine se fixent tour à tour en effectuant à chaque fois un mouvement de semi-rotation, ce qui se traduit par une progression du dimère le long du microtubule. Le mécanisme de déplacement de la dynéine n'est pas encore élucidé.



KEROUCHE KHALED
----
www.bac35.ahlamontada.net
khaled@live.fr

KEROUCHE KHALED
----
www.bac35.ahlamontada.net
khaled@live.fr



Fonctions des microtubules

Par des exemples spécifiques nous illustrons ci-dessous quelques fonctions des microtubules.

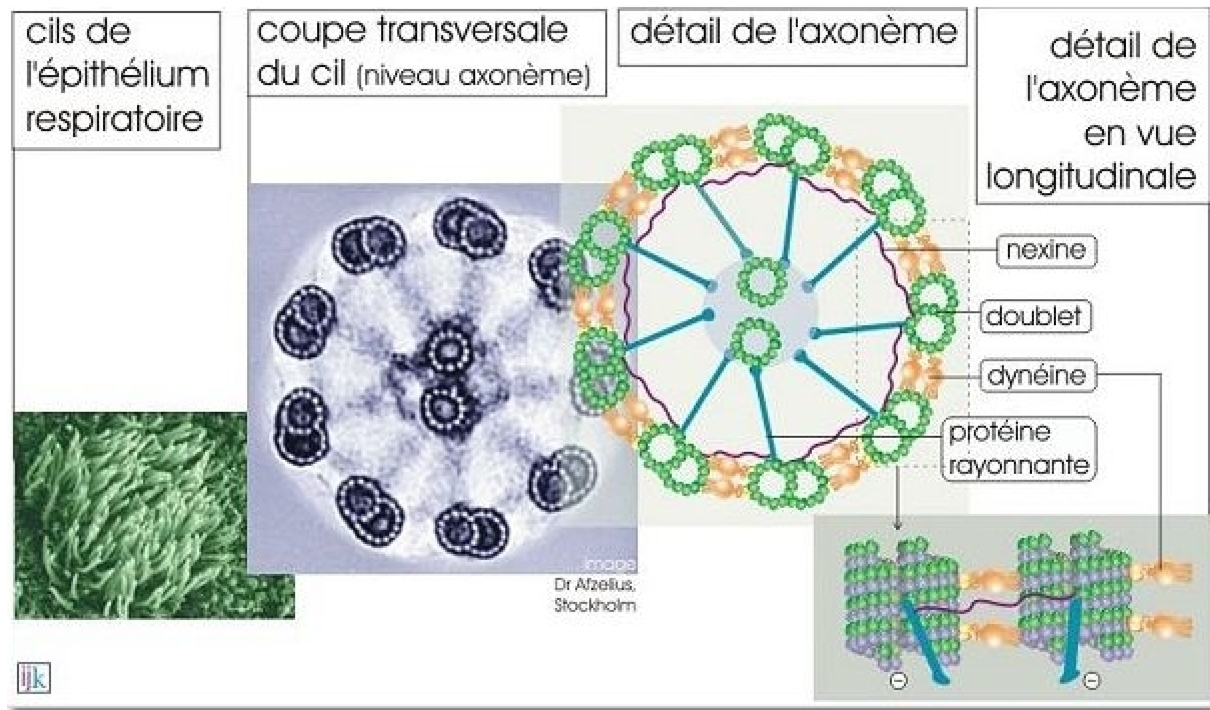
Mouvement des organites le long de microtubules

Les dimères de dynéine et kinésine peuvent être attachés, par leur côté queue, à des structures intracellulaires telles que neurofilaments, filaments intermédiaires, réticulum endoplasmique, Golgi, membrane cytoplasmique, chromosomes (kinétochores) et vésicules de sécrétion. En interagissant coté tête avec les microtubules, ils vont donc permettre le déplacement de ces structures cellulaires.

En rapport avec l'importance du transport le long de l'axone du neurone, les microtubules y sont particulièrement nombreux et durables. Leur stabilité est due à la présence de protéines associées comme MAP2 et Tau. La kinésine assure le transport vers l'extrémité plus du microtubule, c'est-à-dire le transport antérograde (du corps cellulaire vers l'arborisation terminale). Au contraire, la dynéine va assurer le transport vers l'extrémité moins, c'est-à-dire le transport rétrograde

Battements des cils

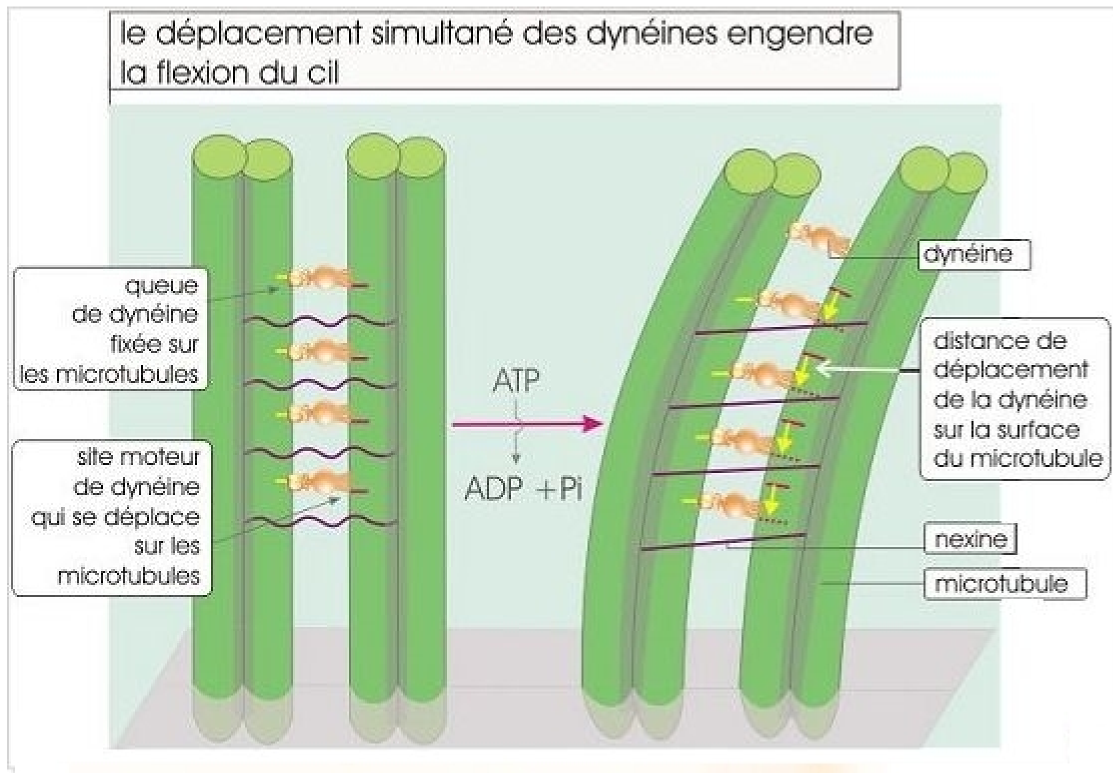
C'est par la flexion de leur faisceau de microtubules que les cils et flagelles peuvent se mouvoir. A la surface de l'épithélium respiratoire (bronches et trachée) les champs de cils ondulent d'une manière coordonnée, ce qui permet le déplacement unidirectionnel (vers l'extérieur) du mucus bronchique. Le battement est un phénomène actif, suivi d'une phase de récupération passive, au cours de laquelle le cil retourne à sa position initiale. Le mouvement d'un cil est produit par la flexion de sa partie centrale, l'axonème (figure 25 ci-dessous).



Mouvement des cils et anoxème

L'axonème, est constitué d'une armature de microtubules arrangés en 9 doublets périphériques qui entourent un doublet central. Chaque doublet périphérique est dû à l'assemblage de deux microtubules qui mettent en commun 3 protofilaments.

Dans chaque doublet, un microtubule est associé à la dynéine. La dynéine interagit avec le doublet adjacent pour engendrer un mouvement de glissement d'un doublet sur l'autre (figure 26 ci-dessous). Comme la dynéine cytoplasmique (dans le transport des vésicules), la dynéine ciliaire a un domaine moteur qui hydrolyse l'ATP pour se déplacer le long d'un microtubule vers son extrémité moins.



Le déplacement simultané des dynéines engendre la flexion du cil

Séparation des chromosomes pendant la mitose

Les microtubules et leurs protéines motrices jouent un rôle essentiel dans la séparation des chromosomes pendant la mitose.

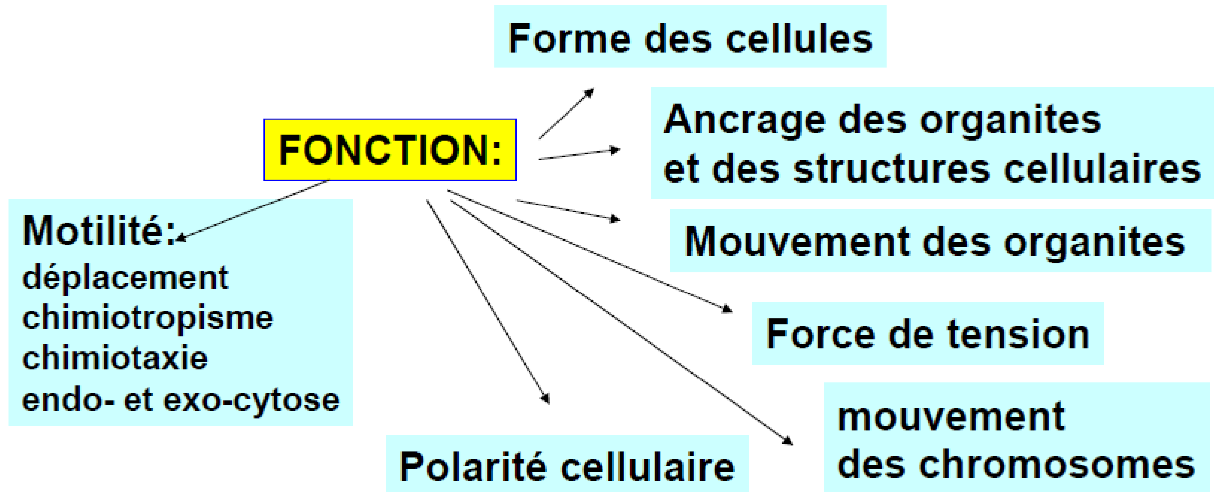
KEROUCHE KHALED
----
www.bac35.ahlamontada.net
khaled@live.fr

KEROUCHE KHALED
----
www.bac35.ahlamontada.net
khaled@live.fr

Récapitulatif

Le cytosquelette

Trois types de filaments: *Microtubules*
Microfilaments
Filaments intermédiaires



	MICROTUBULES	MICROFILAMENTS	FILAMENTS INTERMEDIAIRES
Diamètre	25 nm	7 nm	10 nm
Apparence	Tubes creux Composés de 13 protofilaments	Filaments hélicoïdaux	filaments composés de 8 protofilaments
Polypeptide	tubuline dimère globulaire (α and β)	actine Monomère globulaire	I: kératines II: vimentine desmine III: neurofilaments IV: lamines nucléaires
Poids moléculaire	50 kDa	43 kDa	40 - 130 kDa
Nucléotide lié	GTP (deux par dimère)	ATP (1:1)	aucun